

472695

24



MEMORIA DESCRIPTIVA

para

una PATENTE DE INVENCION, por veinte años en España

a favor de

A. H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

- sociedad EE. UU. -

residente en

Richmond, Virginia (EE. UU.)

1407 Cummings Drive

p o r:

" METODO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDO ACETICO  
HETEROCICLICO SUBSTITUIDO "

---

PRIORIDAD: Solicitud patente EE. UU. Serial N<sup>o</sup> 504.992 del  
día 24 de Octubre de 1965.

---

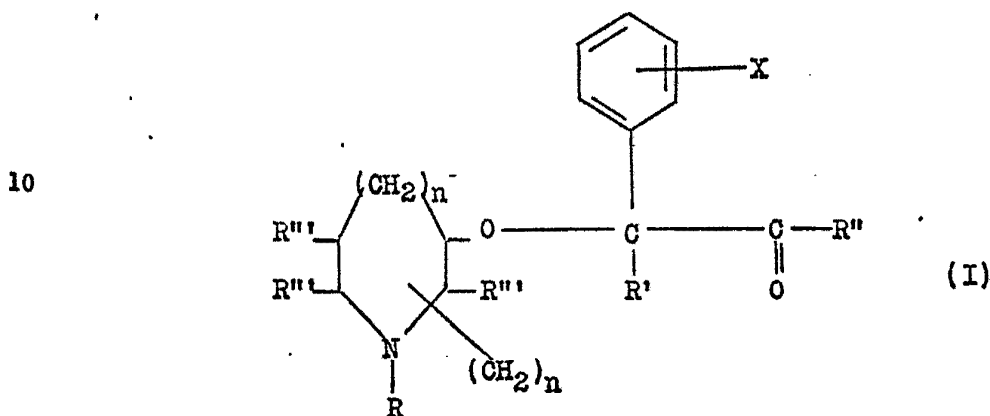
INVENTOR: D. Herndon Jenkins; de nacionalidad norteamericana.

---



La presente invención se refiere a ciertos derivados  
novedosos de ácido acético heterocíclico sustituido, y se rela-  
ciona más particularmente con derivados 3-pirrolidiniloxi y 3-  
y 4- piperidiniloxi sustituido derivados del ácido acético.

5 La invención se relaciona especialmente con compues-  
tos novedosos que tienen la fórmula:



en la cual R se selecciona partiendo del grupo que consiste en  
alquilo inferior, alqueno inferior, fenil alquilo inferior,  
cicloalquilo y cicloalqueno inferior, en la cual R' se selecciona par-  
tiendo del grupo que consiste en fenilo, fenil alquilo inferior,  
di-fenil alquilo inferior, fenil alcoxi inferior, halofenilo,  
trifluorometilfenilo, halofenil alquilo inferior, di-alquilo-  
inferior, aminofenilo, tienilo y naftilo,  
en la cual R'' se selecciona partiendo del grupo que consiste en  
alcoxi inferior, amino (incluyendo amino sustituido),  
en la cual R''' se selecciona partiendo del grupo que consiste  
en hidrógeno y metilo, siendo un máximo de un R''' diferente al  
hidrógeno,

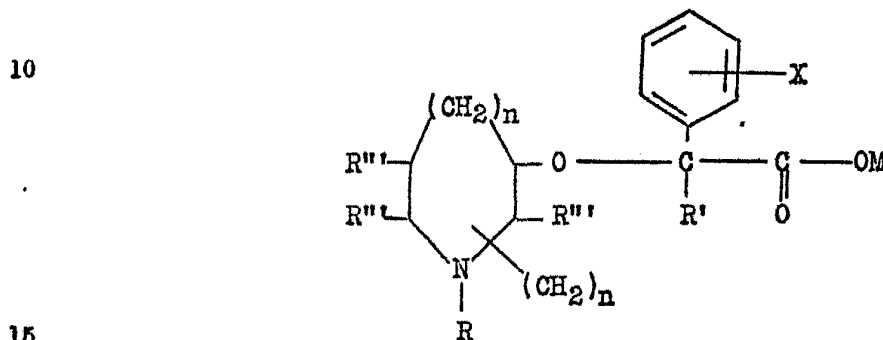


1966

en la cual X se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno, y en la cual n es 0 ó 1, no siendo más de una n 1.

5 Los compuestos de la invención que tienen la fórmula mencionada anteriormente (I) exhiben un grado elevado de actividad analgésica/analgética.

La invención se relaciona también con compuestos novedosos que tienen la fórmula:



en la cual M es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metales alcalinos y metales alcalino térreos y en la cual los símbolos restantes tienen los valores asignados anteriormente.

20 La actividad de los agentes activos de la presente invención, tal como se demuestra en los ensayos efectuados en animales inferiores, es indicativa de la utilidad basada en su actividad valiosa al aplicarse en seres humanos, como así también en animales inferiores. Sin embargo la valoración química

25 en los seres humanos no se ha completado. Se deberá entender



claramente que la distribución y comercialización de cualquier compuesto o composición que se halle dentro del alcance de la presente invención para ser utilizado en seres humanos, deberá desde luego tener la aprobación previa de los organismos gubernamentales, tal como la U.S. Federal Food and Drug Administration, que son responsables y autorizadas para decidir sobre tales cuestiones.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención proveer ciertos nuevos y útiles derivados de ácido acético heterocíclico sustituido, composiciones de los mismos y método para obtener y utilizar los mismos. Otros objetos de la invención resultarán evidentes para aquellas personas expertas en el arte y aún otros objetos resultarán evidentes más adelante.

En la definición de símbolos en la fórmula (I) mencionada anteriormente y cuando los mismos aparezcan en cualquier parte de esta memoria, las expresiones tendrán el siguiente significado.

La expresión "alquilo inferior" tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva comprende radicales de cadena recta y ramificada de hasta 8 átomos de carbono inclusive y como ejemplo de dichos grupos se hallan el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.

El "alcoxi inferior" tiene la fórmula -O-alquilo inferior. La expresión "alquenilo inferior" comprende los radica-

24 0



les de cadena recta y ramificada de 3 hasta 8 átomos de carbono inclusive y como ejemplo de los mismos se hallan los grupos alilo, metalilo, 4-pentenilo, 3-hexenilo, y 3-metil-3-hexenilo. La expresión "ciclo alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria comprende los radicales alquilos principalmente cíclicos que contienen de 3 hasta 9 átomos de carbono inclusive y abarcan grupos tales como ciclo propilo, ciclo butilo, ciclo hexilo, ciclo pentilo, metil ciclohexilo, propil ciclohexilo, etil ciclo pentilo, propil ciclopentilo, dimetil ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. La expresión "cicloalqueno" tal como se utiliza en la presente memoria comprende los radicales ciclo alquenos que contienen hasta 9 átomos de carbono inclusive y abarcan los denominados radicales cicloalquilos que tienen una o más doble ligaduras que comprende aquellos radicales comunes tales como 2- y 3-ciclohexen-1- y 2- y 3-ciclopenten-1 y 1. Incluidos en la expresión "fenil alquilo inferior" aparecen grupos tales como bencilo, fenetilo, metilbencilo, fenpropilo y similares. Tal como se ha mencionado, el radical R en la fórmula (I) mencionada anteriormente comprende grupos tales como alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalqueno y fenil alquilo inferior cuyos grupos son todos preferiblemente radicales de naturaleza a base de hidrocarburos solamente.

Cuando se menciona un halógeno en la presente memoria descriptiva, preferible pero no necesariamente se emplea un halógeno con un peso atómico que excede de diecinueve pero no es



superior a 80. De los halógenos, el cloro es el preferido.

Entre los radicales amino adecuados incluso los que se hallan dentro del símbolo R" son radicales amino primario, secundario y terciario tal como un-amino no sustituido (-NH<sub>2</sub>);

5 alquilo inferior amino; di-alquilo inferior amino; amino alqueno inferior; di-amino alqueno inferior; fenilamino; (hidroxi-alquilo inferior) -amino; di-(hidroxi-alquilo inferior)-amino; alquilo inferior-(hidroxi-alquilo inferior) -amino; radicales monocíclicos heterocíclicos básicos saturados que tienen

10 hasta un máximo de doce átomos de carbono, tal como por ejemplo piperidino; alquilo inferior-piperidino, es decir, 2-, 3-, o 4-alquilo inferior-piperidino; di-alquilo inferior-piperidino; es decir, 2,4- 2,6-, o 3,5-di-alquilo inferior-piperidino; alcoxi inferior-piperidino; pirrolidino; alquilo inferior-pirrolidino;

15 di-alquilo inferior-pirrolidino; alcoxi inferior-pirrolidino; morfolino; alquilo inferior-morfolino; di-alquilo inferior-morfolino; tiomorfolino; alquilo inferior-tiomorfolino; di-alquilo inferior-tiomorfolino; piperazino; alquilo inferior-piperazino (es decir, C- o N<sup>4</sup>-metil-piperazino); di-C-(alquilo inferior)-piperazino; N<sup>4</sup>-(alquilo inferior)-C-(alquilo inferior)-piperazino; N-(hidroxi-alquilo inferior)-piperazino; N-(alcoxi alifático inferior) y (especialmente alcanciloxi inferior-alquilo inferior)-piperazino (es decir, N-(acetoxi-, isobutiroxi-, o octanciloxietilo o propilo)-piperazino); N'-alcoxi inferior-alquilo inferior-piperazino, es decir, N'-etoxietilpiperazino; y

20

25



carbalecoxi inferior-piperazino.

Entre los radicales fenilos sustituidos se hallan los radicales fenilos sustituidos por cualquier radical o radicales que no reaccionan o que interfieren de otro modo bajo condiciones de reacci3n, tal como alcoxi inferior, alquil mercapto inferior, alquilo inferior, di-alquilo inferior amino, tri-fluorometilo, halo y lo similar. Los radicales fenilos sustituidos tienen preferiblemente no m3s de 1 o 3 sustitutos tal como aquellos indicados m3s arriba y adem3s aquellos sustituyentes pueden estar en diferentes posiciones disponibles en el n3cleo fenilo y, cuando est3 presente m3s de un sustituyente puede ser el mismo o diferente y puede estar en diferentes combinaciones de posici3n relacionadas entre s3. Los sustituyentes alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil mercapto inferior y di-alquilo inferior amino tienen preferiblemente cada uno de 1 a 4 3tomos de carbono que pueden estar dispuestos como cadenas rectas o ramificadas. Un total de 9 3tomos de carbono en todos los sustituyentes del anillo es el m3ximo preferido, siendo un m3ximo preferido de 15 3tomos de carbono en el radical fenilo sustituido.

Cuando R<sup>n</sup> es amino, los compuestos de la f3rmula (I) pueden ser convertidos a y ser empleados m3s convenientemente en la forma de una adici3n 3cida fisiol3gicamente no t3xica aceptable o sales de amonio cuaternario. Tales sales tambi3n tienen una mejor solubilidad en agua.

24 OCT 1966

Aunque las sales no tóxicas son las preferidas, se puede preparar cualquier sal para ser utilizada como un intermedio químico en la preparación de otra sal de adición no tóxica de ácido. Los compuestos básicos libres de la fórmula (I) se pueden convertir convenientemente a sus sales de adición de ácido o amonio cuaternario por la reacción de la base libre con el ácido seleccionado o el éster ácido, como por ejemplo: alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo o aralquil haluro, sulfato o sulfonato, preferiblemente en presencia de un solvente orgánico inerte a los reactivos y productos de reacción bajo las condiciones de la reacción. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar las sales de adición no tóxicas de ácido preferidas son aquellas que producen, cuando se combinan con las bases libres, sales de aniones las cuales son relativamente inocuas al organismo animal en dosis terapéuticas, de modo que las propiedades fisiológicas benéficas inherentes en las bases libres no se vician por efectos laterales atribuidos a los aniones.

Las sales de adición ácida adecuadas son aquellas derivadas de los ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico y ácido tartárico. Las sales de adición de ácido preferidas son los clorhidratos y fumaratos. Las sales de amonio cuaternario se obtienen, por ejemplo, por la adición de ésteres de alquilo, ci-



cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, o aralquilo de ácidos inorgánicos o ácidos órgano sulfónicos a la forma de base libre del compuesto amino terciario seleccionado.

5 Los ésteres de alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno o aralquilo utilizados de ese modo incluyen aquellos compuestos tales como cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, bromuro de etilo, cloruro de propilo, cloruro de arilo, bromuro de alilo, sulfato de dimetilo, sulfonato de metil benceno, sulfonato de metil-p-tolueno, haluros de benzoilo, tales como cloruro de p-clorobencilo y cloruro de t-nitrobencilo, etc.

15 Las sales de adición de ácido se preparan ya sea disolviendo la base libre en una solución acuosa conteniendo el ácido adecuado y aislando la sal evaporando la solución, o haciendo reaccionar la base libre y el ácido seleccionado en un solvente orgánico, en cuyo caso por lo general la sal se separa directamente o se puede recuperar convencionalmente concentrando la solución o similar. Recíprocamente se puede obtener convencionalmente la base libre neutralizando la sal de adición de ácido con una base adecuada, tal como amoníaco, hidróxido de amonio, carbonato de sodio o similares, extrayendo la base liberada con un solvente adecuado, ilustrativamente acetato de etilo o benceno, secando el extracto y evaporando hasta secarse o efectuando destilando o de otra manera convencional.

25 Cuando se encuentran presentes dos o más átomos de ni-



1966

trógeno básico en los compuestos de la invención, la adición poli-ácida o sales de amonio cuaternario se puede obtener empleando las crecientes relaciones molares de ácido o éster a la base libre adecuadas.

5                    Los compuestos de esta invención tales como ésteres y amidas de ácido alfa-(1-sustituído-3-pirrolidiniloxi) difenil acético se pueden preparar ya sea de la sal de sodio de clorhidrato del ácido original. Los ácidos pirrolidiniloxi difenil acético se pueden preparar mediante la reacción de ácido bromo-  
10                    difenilacético con el pirrolidino apropiadamente sustituido. Se pueden utilizar solventes no reactivos para diluir la mezcla de reacción. Los amino ácidos pueden ser aislados ya sean como sal de sodio o sal de clorhidrato. Los rendimientos varían de 40 al 70%. Los ácidos pueden ser convertidos a ésteres o amidas  
15                    ya sea por medio de los cloruros ácidos intermedios o en el caso de algunos ésteres por reacción de la sal amino ácido de sodio con el adecuado alquil haluro en un solvente no hidroxílico.

                    Algunos de los ésteres y ácidos se pueden convertir a sus sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como, ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, etc.  
20

                    Las pirrolidinas sustituidas que se pueden utilizar como materiales iniciales son aquellas pirrolidinas 1-sustituidas que tienen un grupo hidróxido unido al anillo heterocíclico en la posición tres.  
25



Ejemplos de 1-sustituído-3-hidroxipirrolidinas son 1-metil-3-hidroxipirrolidina, 1-etil-3-hidroxipirrolidina, 1-propil-3-hidroxipirrolidina, 1-isopropil-3-hidroxipirrolidina, 1-ciclohexil-3-hidroxipirrolidina, 1-fenetil-3-hidroxipirrolidina, 1-bencil-3-hidroxipirrolidina y similares. Las 1-sustituído-3-hidroxi-pirrolidinas pueden también tener uno o más grupos metilo unidos al anillo en una o más de una posición, ilustrativamente, las posiciones 2,4 o 5 por ejemplo 1-etil-3-hidroxi-4-metilpirrolidina, 1-isopropil-2-metil-3-hidroxipirrolidina, 3-hidroxi-1,5-dimetil-pirrolidina, 1,2,5-, 1,2,4-, o 1,2,2-trimetil-3-hidroxipirrolidina, etc. Dichas metil-3-hidroxipirrolidinas y polimetil-3-hidroxipirrolidinas iniciales se pueden preparar también por el procedimiento corriente descrito por C.W.Ryan y otros en J.Org. Chem. 27, 2901-2905 (1962) o por Lumsford en la patente estadounidense 2.830.997 y en otras fuentes citadas en la misma.

Las siguientes preparaciones son proporcionadas con fines ilustrativos únicamente y no deben ser interpretadas como limitativas.

Preparación 1: Difenilacetado de (1-metil-3-pirrolidiniloxi de sodio.

El ácido bromodifenil acético (14,5 gramos, 0,050 moles) y 1-metil-3-pirrolidinol (5,0 gramos, 0,050 moles) fueron calentados durante 10 minutos entre 130 y 135°C., en un vaso abierto. La mezcla de reacción enfriada fue dispuesta en 20 ml.



de metanol y dividida entre ácido clorhídrico diluido y éter. A la capa acuosa se agregaron 20 ml. de solución de hidróxido de sodio acuoso al 50%. Un precipitado sólido granular fue filtrado y secado in vacuo. El rendimiento fue de 11,7 gramos (teóricamente el 70%) de difenilacetato de (1-metil-3-pirrolidiniloxi) de sodio.

Preparación 2: Clorhidrato del ácido (1-Ciclohexil-3-pirrolidiniloxi) difenilacético.

El difenilacetato de (1-ciclohexil-3-pirrolidiniloxi) de sodio fue preparado por el método de la preparación 1 partiendo de 1-ciclohexil-3-pirrolidinol y ácido bromodifenilacético. La sal de sodio fue suspendida en metanol y acidificada con cloruro de hidrógeno anhidro. El cloruro de sodio precipitado fue filtrado y se agregó un volumen igual de éter isopropílico. El sodio precipitado fue recristalizado dos veces partiendo de una mezcla alcohol etílico y éter isopropílico obteniéndose el clorhidrato del ácido (1-ciclohexil-3-pirrolidiniloxi) difenilacético, punto de fusión: entre 212 y 215°C. (desc.)

Anal: Calc. para  $C_{24}H_{27}ClNO_3$ : N, 3,39

Se halló : N, 3,44

Preparación 3: Difenilacetato de (1-bencil-3-pirrolidiniloxi) de sodio.

El ácido bromo difenilacético (81 gramos, 0,28 mol) y 1-bencil-3-pirrolidinol (50 gramos, 0,28 mol) fueron calentados juntos durante 10 minutos entre 140 y 145°C. La mezcla de reac-



ción enfriada fue disuelta en 500 ml. de metanol y regulado a un pH 10 con una solución de hidróxido de sodio acuoso al 50%. Se agregó éter isopropílico a la turbidez haciendo cristalizar al producto. Una recrystalización partiendo de una mezcla de acetato butílico y metanol produjo cristales blancos de difenilacetato de (1-bencil-3-pirrolidiniloxi) de sodio (55 gramos, 0,13 moles) fundiéndose entre 169 y 175°C. (desc.). Este es el 48% de rendimiento teórico.

Anal: Calc. para  $C_{25}H_{24}NNaO_3$ : N, 3,42

10 Se halló : N, 3,49

Utilizando el procedimiento de preparación 1 indicado más arriba, se preparan los siguientes compuestos de los materiales iniciales establecidos:

(1-alil-3-pirrolidiniloxi) difenilacetato de sodio haciendo reaccionar el ácido bromodifenilacético y 1-alil-3-pirrolidinol.

(3-ciclohexen-1-yl-3-pirrolidiniloxi) difenilacetato de sodio haciendo reaccionar ácido bromodifenilacético y 3-ciclohexen-1-yl-3-pirrolidinol.

20 (1-metil-3-pirrolidiniloxi)bis(2-metilfenil) de sodio acetato haciendo reaccionar el ácido bromobis(2-metilfenil) acético y 1-metil-3-pirrolidinol.

(1-metil-3-pirrolidiniloxi)-2,4-dimetilfenil-2-metoxifenilacetato de sodio haciendo reaccionar el ácido bromo-  
25 (2,4-dimetilfenil)-(2-metoxifenil) acético y 1-metil-3-pirrolidi-



dinol.

(1-metil-3-pirrolidiniloxi)bis(4-clorofenil) de sodio haciendo reaccionar el ácido bromobis(4-clorofenil acético y 1-metil-3-pirrolidinol.

5 (1-metil-3-pirrolidiniloxi)fenil-3-trifluorometil-fenilacetato de sodio haciendo reaccionar el ácido bromofenil-3-trifluorometilfenilacético y 1-metil-3-pirrolidinol.

(1,2-dimetil-3-pirrolidiniloxi)fenil-(2-metil-4-clorofenil)acetato de sodio haciendo reaccionar el ácido bromofenil-(2-metil-4-clorofenil)acético y 1,2-dimetil-3-pirrolidinol.

10 (1,4-dimetil-3-pirrolidiniloxi)fenil-(4-dimetilaminofenil)acetato de sodio haciendo reaccionar el ácido bromofenil-(4-dimetilaminofenil)acético y 1,4-dimetil-3-pirrolidinol.

(1-metil-3-pirrolidiniloxi)fenil-2-tienil)acetato de sodio haciendo reaccionar el ácido bromofenil-(2-tienil)acético y 1-metil-3-pirrolidinol.

15 (1-metil-3-pirrolidiniloxi)fenil-1-naftilo-acetato de sodio haciendo reaccionar el ácido bromofenil-1-naftilacético y 1-metil-3-pirrolidinol.

20 (1-metil-3-piperidiniloxi)difenilacetato de sodio haciendo reaccionar el ácido bromodifenilacético y 1-metil-3-piperidinol.

(1-metil-4-piperidiniloxi)difenilacetato de sodio haciendo reaccionar el ácido bromodifenilacético y 1-metil-4-piperidinol.

25

24 33



(1,5-dimetil-3-piperidiniloxi)difenilacetato de sodio, haciendo reaccionar el ácido bromodifenilacético y 1,5-dimetil-3-piperidinol.

5 (1,2-dimetil-3-piperidiniloxi)difenilacetato de sodio haciendo reaccionar el ácido bromodifenilacético y 1,2-dimetil-3-piperidinol.

(1,6-dimetil-4-piperidiniloxi)difenilacetato haciendo reaccionar el ácido bromodifenilacético y 1,6-dimetil-4-piperidinol.

10 Cuando las preparaciones precedentes producen un compuesto que tiene un grupo metilo u otro grupo alquilo inferior, debe comprenderse que los compuestos que contienen otros grupos alquilo inferior de naturaleza recta o ramificada y que contienen hasta 8 átomos de carbono inclusive tal como metilo, etilo,  
15 propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo y octilo se preparan de la misma manera sustituyendo en el procedimiento el adecuado material inicial alquilo inferior diferente. Asimismo, cuando el cloro u otro átomo de halógeno está presente, aunque el cloro  
20 es el preferido, otros compuestos halogenuros incluyendo los compuestos de yodo, bromo, cloro y fluor se preparan partiendo del material inicial halogenado adecuado.

Asimismo, cuando un grupo epoxi u otro grupo alcoxi inferior está presente, otros grupos alcoxi inferiores que  
25 tienen diferentes grupos alquilo inferiores que tienen hasta 8



átomos de carbono inclusive, se preparan de la misma manera, partiendo del material inicial acoxi inferior diferente adecuado. Además, cuando un grupo di-alquilo inferior-amino tal como el grupo dimetil amino está presente en un compuesto, otros  
5 compuestos di-alquilo inferior amino se preparan de la misma manera, partiendo solamente del compuesto di-alquilo inferior-amino diferente seleccionado. De la misma manera, los compuestos orto y meta sustituido son producidos en lugar de para, utilizando el compuesto inicial orto o meta sustituido seleccionado y viceversa.  
10

Asímismo, se pueden realizar fácilmente otros cambios moleculares.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos únicamente y no deben ser interpretados como limitativos.  
15

Ejemplo 1: (1-metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato de etilo bifumarato.

La sal de sodio del ácido (1-metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacético (36,0 gramos, 0,111 moles) fue suspendida en cloroformo (250 ml.) y acidificada con cloruro de hidrógeno anhidro. La mezcla fue enfriada y se agregó cuidadosamente cloruro de tionilo (30 ml., 0,42 moles). La mezcla de reacción fue luego sometida a reflujo durante 20 minutos después de los cuales el análisis infrarrojo indicó una gran conversión a cloruro ácido. La mitad de la mezcla resultante fue evaporada para ren-  
20  
25

240



dir un ácido viscoso que fue luego disuelto en etanol absoluto (200 ml.). La solución fue sometida a reflujo durante varios minutos y luego el alcohol excedente fue separado por evaporación quedando un aceite que fue dividido entre ácido clorhídrico diluido y éter. La capa acuosa fue hecha alcalina y extraída con éter. Los extractos de éter fueron secados sobre sulfato de sodio y el éter fue subsiguientemente separado por evaporación bajo presión residual. El aceite residual de color anaranjado fue convertido en la sal de bifumarato y recristalizado partiendo del metil etil cetona. El producto fue aislado con un rendimiento del 25%; punto de fusión: 149-151°C.

Anal: Calc. para  $C_{25}H_{29}NO_7$ : C, 65,92; H, 6,42; N, 3,08

Se halló : C, 65,98; H, 6,51; N, 3,34

Ejemplo 2: (1,2-dimetil-3-pirrolidiniloxi) difenil acetato de etilo.

Utilizando el método del ejemplo 1, el (1,2-dimetil-3-pirrolidiniloxi) difenilacetato de sodio es hecho reaccionar con cloruro de tionilo y subsiguientemente con etanol obteniéndose (1,2-dimetil-3-pirrolidiniloxi) difenilacetato de etilo.

Ejemplo 3: (1-metil-3-pirrolidiniloxi) difenilacetato de isopropilo. bifumarato.

El cloruro de ácido, clorhidrato del cloruro de (1-metil-3-pirrolidiniloxi) difenilacetilo (0,0789 mol) preparado de acuerdo con el ejemplo anterior fue hecho reaccionar con un exceso de 2-propanol en un baño al vapor durante 0,5 horas. La

24 02 1966



mezcla de reacción fue luego concentrada en un evaporador giratorio bajo presión aspiradora de agua. El residuo fue dividido entre ácido clorhídrico 6N y éter. La capa ácida fue basificada con 50% de hidróxido de sodio acuoso y extraída con cloroformo.

5 La capa de cloroformo fue secada sobre sulfato de sodio, el sulfato de sodio fue separado por filtración y el cloroformo separado bajo presión reducida. El producto fue purificado por destilación fraccionada bajo presión reducida; punto de ebullición 196-199°C. a 1,2 mm. La sal de bifumarato fue formada en sol-

10 vente de acetato de etilo y el producto aislado con un rendimiento del 31,7%; punto de fusión: 142,5-144°C.

Anal: Calc. para  $C_{26}H_{31}NO_7$ : C, 66,50; H, 6,66; N, 2,98  
 Se halló : C, 66,39; H, 6,73; N, 3,00

15 Ejemplo 4: N-Metil-(1-metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetamida.

Una solución del cloruro de ácido en cloroformo, clorhidrato del cloruro de (1-metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetilo (0,055 mol) preparado de acuerdo con el ejemplo 2 fue hecho reaccionar con un exceso de metilamina (50 gramos) en

20 alcohol absoluto (150 ml.) entre 0-10°C.

La mezcla de reacción fue puesta en reposo durante toda la noche a temperatura ambiente y los solventes fueron separados por evaporación. El residuo resultante fue dividido entre ácido clorhídrico diluido y éter y la capa acuosa basificada

25 da seguida por la extracción con éter isopropílico. El producto



fue cristalizado partiendo de la solución de éter isopropílico y luego recristalizado partiendo del éter isopropílico con un rendimiento del 25%; punto de fusión: 119,5-121°C.

Anal: Calc. para  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ : C, 74,04; H, 7,46; N, 8,64

5 Se halló : C, 74,00; H, 7,50; N, 8,77

Ejemplo 5: Clorhidrato de 1-((1-Metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetil)pirrolidina.

Una alícuota de cloruro de ácido, clorhidrato del cloruro de (1-metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetilo (0,167 mol) preparado de acuerdo con ejemplo 1, fue agregado cuidadosamente a la pirrolidina (200 ml.) manteniendo la temperatura entre 20 y 25°C. La mezcla de reacción fue calentada en un baño de vapor durante aproximadamente 1 hora y luego concentrada en un evaporador bajo presión reducida, con el fin de extraer el exceso de pirrolidina. El residuo fue colocado en cloroformo, 10 alcanilizado con hidróxido de sodio acuoso al 50% mientras se mantuvo la temperatura a menos de 20°C. La capa de cloroformo fue separada y lavada con agua (ca. 200 ml.) y secada sobre sulfato de sodio. 15

20 El sulfato de sodio fue extraído por filtración y la solución de cloroformo concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en éter isopropílico utilizando cantidades mínimas de metanol para efectuar una solución completa. La solución fue acidificada con cloruro de hidrógeno etereo y el 25 producto cristalino resultante fue recristalizado partiendo de



los mismos solventes, requiriéndose una cantidad algo mayor de metanol para efectuar la solución. El producto fue aislado con un rendimiento del 4%, punto de fusión: 224,5-227°C.

Anal: Calc. para:  $C_{23}H_{29}ClN_2O_2$ : C, 68,90; H, 7,29; N, 6,99

5 Se halló : C, 68,67; H, 7,19; N, 6,90

Ejemplo 6: Clorhidrato de 1-((1-Metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetil)-4-metilpiperazina.

La amida fue preparada haciendo reaccionar clorhidrato del cloruro de (1-metil-3-pirrolidinil-oxi)difenilacetilo  
10 (0,167 mol) con un exceso de N-metilpiperazina calentándose en un baño de vapor durante una hora. La N-metilpiperazina excedente fue extraída bajo presión reducida, 100°C a 20 mm. de presión. El residuo fue luego disuelto en cloroformo (200 ml.) y basificado con hidróxido de sodio acuoso al 50%, mientras se  
15 mantiene la temperatura a menos de 10°C. La capa de cloroformo fue secada sobre sulfato de sodio, el sulfato de sodio extraído por filtración y la solución seca concentrada bajo presión reducida a temperatura elevada (150°C a una presión de 20mm.). El residuo fue disuelto en metanol y la sal de di-clorhidrato se  
20 formó al agregar cloruro de hidrógeno etereo. Una pequeña cantidad de éter isopropílico agregado a la solución de metanol produjo un producto cristalino. El producto crudo fue recrystalizado partiendo del etanol al 95% con un rendimiento de 9,5%, punto de fusión: 276-281°C.

25 Anal. Calc. para  $C_{24}H_{33}Cl_2N_3O_2$ : C, 61,79; H, 7,13; N, 9,01

Se halló : C, 61,62; H, 7,07; N, 9,04



Ejemplo 7: Bifumarato de N,N-dimetil-(1-metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetamida.

El cloruro de ácido, clorhidrato del cloruro de (1-metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetilo (1 mol) preparado de acuerdo con el ejemplo 1, en una solución de cloroformo fue agregado lentamente a la dimetilamina (5 moles) en benceno a 20°C. Después de 12 horas a temperatura ambiente, la solución fue concentrada y el residuo dividido entre ácido clorhídrico diluido y éter. La capa ácida fue hecha fuertemente básica mediante el agregado de hidróxido de sodio acuoso y extraída con cloroformo. El extracto de cloroformo fue lavado con agua, secado, concentrado y destilado. El punto de ebullición del producto fue entre 175 y 180°C. a 0,2 mm. de presión, obteniéndose del producto un rendimiento entre el 20 y 25%. La base fue convertida a la sal de bifumarato y recristalizado dos veces partiendo de alcohol isopropílico; punto de fusión: 177-179°C.

Anal. Calc. para  $C_{25}H_{30}N_2O_6$ : C, 66,06; H, 6,65; N, 6,16

Se halló : C, 65,94; H, 6,74; N, 5,92

Ejemplo 8: N,N-dimetil-(1,2-dimetil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetamida.

Utilizando el método del ejemplo 7, el clorhidrato del cloruro de (1,2-dimetil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetilo es hecho reaccionar con dimetilamina para producir N,N-dimetil (1,2-dimetil-3-pirrolidiniloxi) difenilacetamida.

Ejemplo 9: (1-bencil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato



de etilo.

El (1-bencil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato de sodio (24,2 gramos, 0,059 mol) en 100 ml. de dimetilformamida fue tratado durante 20 minutos entre 10 y 15°C. con bromuro de etilo (6,4 gramos, 0,059 mol) en 25 ml. de dimetilformamida. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue calentada a 95°C. durante 15 minutos. La mezola fue enfriada y dividida entre una base diluida y éter etílico.

La capa de éter fue lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio anhidro y destilada in vacuo. Este procedimiento produjo (1-bencil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato de etilo con un rendimiento del 27%, idéntico a aquel preparado por el método del ejemplo 13.

Ejemplo 10: (1-Ciclohexil-3-pirrolidiniloxi)-N,N-dimetildifenilacetamida.

El clorhidrato de ácido del ácido (1-ciclohexil-3-pirrolidiniloxi)difenilacético se formó por la adición de cloruro de hidrógeno a la sal de sodio correspondiente. El clorhidrato de ácido formado de ese modo (0,06 mol) fue mezclado con un exceso de cloruro de tionilo (75 ml.) y la temperatura elevada a reflujo durante aproximadamente 10 minutos. El exceso de cloruro de tionilo fue extraído en un evaporador giratorio bajo presión reducida. El cloroformo (100 ml.) fue agregado al residuo y extraído en un evaporador giratorio para facilitar la eliminación de cualquier cloruro de tionilo restante sin reac-

24 00



cionar. El cloruro de ácido fue disuelto en cloroformo (100 ml.) y hecho reaccionar con un excedente de dimetilamina (0,75 mol) disuelta en cloroformo (250 ml.). La mezcla de reacción fue calentada sobre un baño de vapor durante aproximadamente 10 minutos y luego concentrada en el evaporador giratorio de la manera corriente. El residuo resultante fue dividido entre ácido clorhídrico acuoso diluido y éter isopropílico. La capa acuosa fue hecha básica con hidróxido de sodio acuoso al 50% y luego extraída con éter isopropílico. El extracto de éter isopropílico fue concentrado y el residuo purificado por destilación fraccionada bajo presión reducida; punto de ebullición entre 200 y 215°C. a 0,05 mm. de presión. Obteniéndose un rendimiento del producto del 50%.

Anal. Calc. para  $C_{26}H_{34}N_2O_2$ : C, 76,81; H, 8,43; N, 6,89

Se halló : C, 76,55; H, 8,52; N, 6,91

Ejemplo 11: (1-ciclohexil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato de etilo.

El cloruro de ácido, clorhidrato del cloruro de (1-ciclohexil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetilo (0,060 mol) preparado de acuerdo con el ejemplo 10, fue hecho reaccionar con etanol absoluto (100 ml.) bajo reflujo durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo separado en éter isopropílico y ácido clorhídrico acuoso diluido. Se formaron tres capas separadas compuestas de una capa superior de éter isopropílico, una capa acuosa media y una capa

inferior aceitosa conteniendo la mayor parte de la sal de clorhidrato deseada. Las capas media e inferior fueron separadas de la capa de éter isopropílico superior y hecha básica con hidróxido de sodio acuoso al 50%. La mezcla resultante fue extraída en éter isopropílico y los extractos concentrados de la manera corriente.

El residuo fue luego purificado por destilación fraccionada bajo presión reducida, punto de ebullición: entre 200 y 205°C. a 0,05 mm. de presión y el producto fue obtenido en un rendimiento del 50%.

Anal. Calc. para  $C_{26}H_{33}NO_3$ : C, 76,62; H, 8,16; N, 3,44

Se halló : C, 76,39; H, 8,43; N, 3,66

Ejemplo 12: (1-Bencil-3-pirrolidiniloxi)-N,N-dimetil-difenilacetamida.

Una solución en cloroformo de cloruro de ácido, clorhidrato del cloruro de (1-bencil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetilo preparada de una manera similar al cloruro de ácido descrito en el ejemplo 1, fue hecha reaccionar con un exceso de dimetilamina disuelta en cloroformo. La mezcla de reacción fue hecha reposar durante aproximadamente 0,5 horas, concentrada y el residuo separado en tolueno é hidróxido de sodio acuoso diluido. La capa de tolueno fue extraída con ácido clorhídrico acuoso diluido. El extracto ácido acuoso y un aceite que se formó durante el procedimiento de extracción fueron combinados y hechos básicos con hidróxido de sodio acuoso al 50%. La mezcla acuosa



fue luego extraída con éter isopropílico, concentrada y el residuo purificado por destilación fraccionada bajo presión reducida; punto de ebullición: entre 220 y 230°C. a 0,1 mm. de presión.

5 Anal. Calc. para  $C_{27}H_{30}N_2O_2$ : C, 78,23; H, 7,30; N, 6,76

Se halló : C, 77,60; H, 7,28; N, 6,96

Oxalato: p.f. 186-187,5°C.

Anal. Calc. para  $C_{29}H_{32}N_2O_6$ : C, 69,03; H, 6,39; N, 5,55

Se halló : C, 69,12; H, 6,40; N, 5,56

10 Ejemplo 13: (1-bencil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato de etilo.

La preparación del éster etílico fue llevada a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1. La purificación del producto fue preformada por destilación fraccionada bajo presión reducida; punto de ebullición: 220°C. a 0,05 mm de presión.

15 Anal. Calc. para  $C_{27}H_{29}NO_3$ : C, 78,04; H, 7,04; N, 3,37

Se halló : C, 78,05; H, 7,01; N, 3,44

Trifluoroacetato: p.f. 175-177,5°C.

20 Anal. Calc. para  $C_{29}H_{30}F_3NO_5$ : C, 65,77; H, 5,71; N, 2,65

Se halló : C, 65,91; H, 5,79; N, 2,67

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 de más arriba, los siguientes ejemplos son preparados partiendo de los materiales iniciales establecidos:

25 (1-alil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato de etilo ha-

24 017 1966

ciendo reaccionar (1-alil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato de sodio y etanol.

(3-ciclohexen-1-yl-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato haciendo reaccionar (3-ciclohexen-1-yl-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato de sodio y etanol.

(1-metil-3-pirrolidiniloxi)bis(2-metilfenil)acetato de etilo haciendo reaccionar (1-metil-3-pirrolidiniloxi)bis(2-metilfenil)acetato de sodio y etanol.

(1-metil-3-pirrolidiniloxi)-2,4-dimetilfenil-2-metoxifenilacetato de etilo haciendo reaccionar (1-metil-3-pirrolidiniloxi)-2,4-dimetilfenil-2-metoxifenilacetato de sodio y etanol.

(1-metil-3-pirrolidiniloxi)bis(4-clorofenil) acetato de etilo haciendo reaccionar (1-metil-3-pirrolidiniloxi)bis(4-clorofenil) acetato de sodio y etanol.

(1-metil-3-pirrolidiniloxi)fenil-3-trifluorometilfenilacetato de etilo haciendo reaccionar (1-metil-3-pirrolidiniloxi)fenil-3-trifluorometilfenilacetato de sodio y etanol.

(1,2-dimetil-3-pirrolidiniloxi)fenil-2-metil-4-clorofenilacetato de etilo haciendo reaccionar (1,2-dimetil-3-pirrolidiniloxi)fenil-2-metil-4-clorofenilacetato de sodio y etanol.

(1,4-dimetil-3-pirrolidiniloxi)fenil-4-dimetilaminofenilacetato de etilo haciendo reaccionar (1,4-dimetil-3-pirrolidiniloxi)fenil-4-dimetilaminofenilacetato de sodio y etanol.

(1-metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato de metilo



haciendo reaccionar (1-metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato de sodio y metanol.

5 (1-metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato de propilo haciendo reaccionar (1-metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato de sodio y propanol.

(1,2-dimetil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato de metilo haciendo reaccionar (1,2-dimetil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetato de sodio y metanol.

10 (1-metil-3-pirrolidiniloxi)fenil-2-tienil-acetato de etilo haciendo reaccionar (1-metil-3-pirrolidiniloxi)fenil-2-tienilacetato de sodio y etanol.

(1-metil-3-pirrolidiniloxi)fenil-1-naftilacetato de etilo haciendo reaccionar (1-metil-3-pirrolidiniloxi)fenil-1-naftilacetato de sodio y etanol.

15 (1-metil-3-piperidiniloxi)difenilacetato de etilo haciendo reaccionar (1-metil-3-piperidiniloxi)difenilacetato de sodio y etanol.

20 (1-metil-4-piperidiniloxi)difenilacetato de etilo haciendo reaccionar (1-metil-4-piperidiniloxi)difenilacetato de sodio y etanol.

(1,2-dimetil-3-piperidiniloxi)difenilacetato de etilo haciendo reaccionar (1,2-dimetil-3-piperidiniloxi)difenilacetato de sodio y etanol.

25 (1,6-dimetil-4-piperidiniloxi)difenilacetato de etilo haciendo reaccionar (1,6-dimetil-4-piperidiniloxi)difenilaceta-



to de sodio y etanol.

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 6, se preparan los compuestos siguientes partiendo de los materiales iniciales indicados:

5                    1-((1-Propil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetil)-4-alquilo-inferior es decir, etil-piperazina o morfolina haciendo reaccionar cloruro de 1-propil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetilo con N-alquilo-inferior, es decir, etil-piperazina o morfolina, respectivamente.

10                   1-((1-alquilo-inferior, es decir, metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetil)-piperazina o morfolina haciendo reaccionar 1-((1-alquilo-inferior, es decir, cloruro de metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetilo con piperazina o morfolina, respectivamente.

15                   N-Etil-(1-metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetamida haciendo reaccionar cloruro de 1-metil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetilo con etilamina.

20                   N,N-Dietil(1-etil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetamida haciendo reaccionar (1-etil-3-pirrolidiniloxi)difenilacetilo con dietilamina.

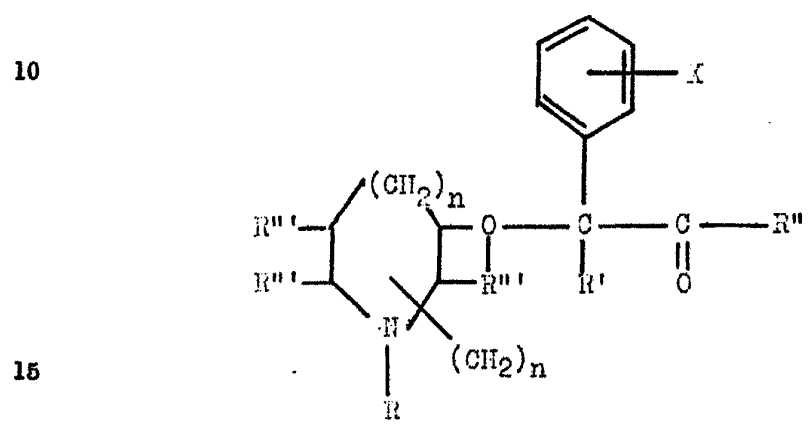
-----



N O T A . -  
= = = = =

La presente patente de invención, comprende las -  
5 siguientes reivindicaciones:

1.- Método para la obtención derivados de ácido  
acético heterocíclico sustituido y especialmente de un  
compuesto que tiene la fórmula



en la cual R es seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, fenil alquilo inferior, cicloalquilo y cicloalquileo,

20 en la cual R' es seleccionado del grupo que consiste en fenilo, fenil alquilo inferior, dialquil inferior fenilo, fenil alcoxi inferior, halofenilo, trifluorometilfenilo, halo fenil alquilo inferior, di alquilo inferior-aminofenilo, tienilo, tenilo y naftilo,

25 en la cual R'' es seleccionado del grupo que consiste en alcoxi inferior, amino, alquilo inferior amino, di-alquilo inferior

24 1955

amino y cicloalquilamino, piperazino y alquilo inferior piperacino,

en la cual R'' es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, siendo un máximo de un R'' diferente al hidrógeno,

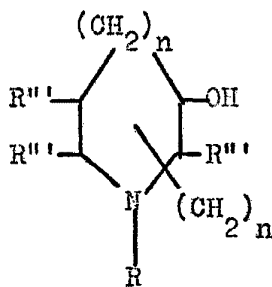
5

en la cual X es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno, y

en la cual n es 0 ó 1, siendo no más de una n 1. caracterizado porque comprende mezclar y hacer reaccionar juntos un compuesto

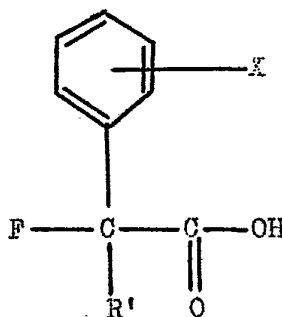
10

que tiene la fórmula:



15

con un compuesto que tiene la fórmula:



20

en la cual F es halógeno, hacer reaccionar el producto de la reacción con un compuesto que tiene la fórmula:

25

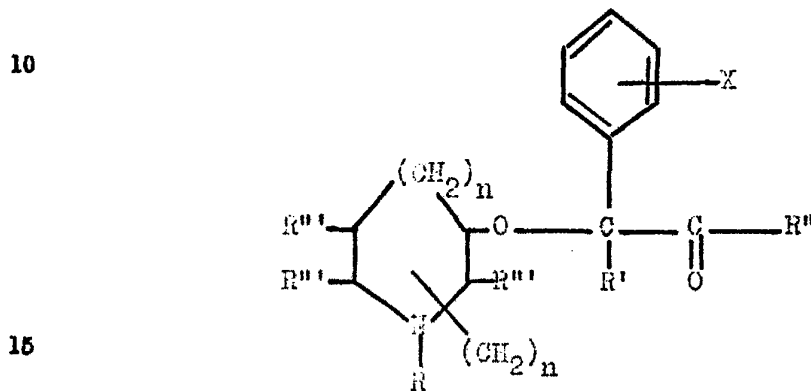


en la cual M es un metal seleccionado del grupo que consiste en



metales alcalinos y alcalino térreos, hacer reaccionar el producto con haluro de tionilo para formar un haluro de ácido y hacer reaccionar el haluro de ácido resultante con un compuesto que tiene la fórmula  $R''-H$ , en la cual  $R''$  tiene el valor anteriormente asignado.

2.- Método para la obtención de derivados de ácido acético heterocíclico sustituido y especialmente de un compuesto que tiene la fórmula



en la cual  $R$  es seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, cicloalquilo y cicloalqueno, en la cual  $R'$  es seleccionado del grupo que consiste en fenilo, alquilo inferior fenilo, di-alquilo inferior fenilo, alcoxi inferior fenilo, halofenilo, trifluorometilfenilo, alquilo inferior halofenilo, tionilo, tenilo y naftilo, en la cual  $R''$  es seleccionado del grupo que consiste en alcoxi inferior, amino, alquilo inferior amino, di-alquilo inferior amino, cicloalquilamino, piperasino y alquilo inferior piperazino,

20

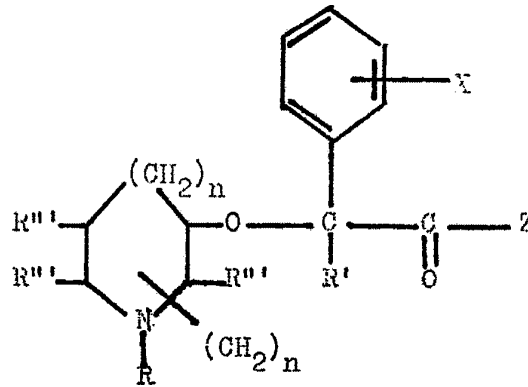
25

en la cual  $R'''$  es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, siendo un máximo de un  $R'''$  diferente al hidrógeno, en la cual  $X$  es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno,

alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno, y en la cual n es 0 ó 1, siendo no más de una n 1, caracterizado porque comprende mezclar y reaccionar juntos un compuesto que tiene la fórmula:

5

10



en la cual Z es halógeno,

con un compuesto que tiene la fórmula R''H, en la cual R'' tiene el valor asignado anteriormente.

15

3.- Método para la obtención de derivados de ácido acético heterocíclico sustituido.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de treinta y una hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 de Octubre de 1966.

**CARLOS ROEB**